Õ

2

0

43

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 01 n, 9/20 Int. Cl.: C 07 c, 103/46

A 61 k, 7/00

DEUTSCHES



PATENTAMT

Deutsche Kl.:

45 1, 9/20 12 q, 6/01

30 h, 13/01

aigentum

Offenlegungsschrift

Aktenzeichen:

P 22 46 433.1-41

Anmeldetag:

21. September 1972

Offenlegungstag: 11. April 1974

Ausstellungspriorität:

Unionspriorität **3**

Datum: 2

(3) Land:

3 Aktenzeichen:

ຝ Bezeichnung: Insektenabweisende Mittel

働 Zusatz zu:

❷ Ausscheidung aus:

1 Anmelder: Beiersdorf AG, 2000 Hamburg

Vertreter gem.§ 16 PatG:

Als Erfinder benannt: **(7**)

Klier, Manfred, Dr., 2055 Aumühle; Schritt, Wolfgang, Dr.

Hoppe, Udo, Dr.; 2000 Hamburg

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

REST AVAIL ARI E CORV

Beiersdorf Aktiengesellschaft Hamburg

Insektenabweisende Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von am Stickstoffatom disubstituierten 3-Aminopropionsäurederivaten als Wirkstoffe mit insektenabweisender Wirkung, insbesondere in Form von kosmetischen oder technischen Zubereitungen als neue Insektenabwehrmittel.

Im Gegensatz zu den Insektiziden, die Insekten weder am Niederlassen noch am Stechen und der eventuell damit verbundenen Infektion zu hindern vermögen, da ihre Wirkung erst nach einer gewissen Latenzzeit einsetzt, haben Insektenabwehrmittel (Repellents) die Aufgabe, schädliche Insekten vom Anfliegen oder Berühren sowie vom Stechen und Saugen an für sie anlockend wirkenden Oberflächen, etwa der Haut von Tieren und Menschen abzuhalten, wenn diese zuvor mit diesen Mitteln behandelt wurden. Die Abwehr von stechenden, blutsaugenden und sonstigen lästigen Insekten stellt in vielen Gegenden ein dringendes Bedürfnis dar, weil diese nicht nur Menschen und Haustiere belästigen, sondern zum Teil auch Krankheiten zu übertragen vermögen. Wirkstoffe zur Abwehr derartiger Insekten haben daher eine bedeutende gesundheitliche, hygienische und kosmetische Funktion zu erfüllen.

Zum Zwecke der Abwehr schädlicher Insekten von für sie anlockend wirkenden Oberflächen wurden bereits zahlreiche Wirk-

409815/1082

stoffe vorgeschlagen. Besonders bekannt und seit längerer Zeit im Gebrauch sind: Dimethylphthalat und m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid (DEET). Diese Verbindungen haben als gut wirksame Insektenabwehrmittel in der Praxis eine erhebliche Bedeutung erlangt. Den bekannten und im Handel befindlichen Insektenabwehrmitteln liegt kein gemeinsames Konstitutionspringip zugrunde.

Ein wesentlicher Nachteil der bekannten Insektenabwehrmittel besteht in ihrer Eigenschaft, Kunststoffgegenstände des täglichen Bedarfs durch Anlösen bzw. Anquellen zu schädigen. Außerdem besitzen viele der bekannten Insektenabwehrmittel nicht oder nur in beschränktem Maße die für ihre kosmetische Anwendung erforderliche und erwünschte hohe Haut- und Schleimhautverträglichkeit.

Aufgabe der Erfindung war daher die Entwicklung und Auffindung neuer insektenabweisender Mittel, die neben einer guten und langandauernden insektenabweisenden Wirkung gleichzeitig eine ausgezeichnete Verträglichkeit für die menschliche Haut, insbesondere die Schleimhaut, aufweisen und Kunststoffgegenstände auch nach längerem Kontakt (Berührungszeit) nicht angreifen und schädigen.

Es wurde gefunden, daß bestimmte, am Stickstoffatom disubstituierte 3-Aminopropionsäurederivate (B-Alaninderivate) eine sehr gute, langanhaltende insektenabweisende Wirkung aufweisen, eine hohe, den bekannten Handelspräparaten überlegene Haut- und Schleimhautverträglichkeit besitzen und darüber hinaus die Eigenschaft haben, Kunststoffgegenstände unter den bei der Anwendung von Insektenabwehrmitteln praktisch auftretenden Bedingungen nicht anzugreifen und zu schädigen.

Eine stark ausgeprägte insektenabweisende Wirkung unter den am Stickstoffatom substituierten Derivaten der 3-Aminopropionsäure aufzufinden, war besonders deshalb überraschend, weil die isomere 2-Aminopropionsäure bereits vor mehreren Jahren als insektenanlockende (speziell Stechmücken anlockende) Substanz

beschrieben worden ist (A.W.A. Brown, A.G.Carmichael: J. Econ. Entomol. 44, S. 317 /19617; B. Schaerffenberg, E. Kupka: Naturwissenschaften 46, S. 457 /19597), also als eine Substanz mit entgegengesetzter biologischer Wirkung.

Gegenstand der Erfindung sind somit insektenabweisende Mittel für kosmetische oder technische Zwecke, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem am Stickstoffatom disubstituierten 3-Aminopropionsäurederivat der allgemeinen Formel I

$$R_1$$
 R_2 $R_3 - CH_2 - CH - X$ (1)

in der

- R₁ für einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,
- R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe darstellt,
- R₃ eine unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, und
- X für -C-N oder für -COOR₄ steht, wobei R₄ einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Substanzen sind durch die obige Formel (I) eindeutig charakterisiert.

Die erfindungsgemäßen insektenabweisenden Mittel, die gewöhnlich neben üblichen Zusatz- und/oder Trägerstoffen mindestens eins der angegebenen am Stickstoffatom disubstituierten 3-Aminopropionsäurederivate der Formel I enthalten, stellen eine wertvolle Bereicherung der Technik dar. Dies ergibt sich aus den Ergebnissen von Vergleichsversuchen, die mit einer Substanz gemäß der Erfindung, dem 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester, im Vergleich zu den bekannten, gut wirksamen Handelspräparaten Dimethylphthalat und m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid (DEET) durchgeführt wurden und aus denen die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Substanz gegenüber den Vergleichssubstanzen eindeutig hervorgeht.

A₁. Prüfung der insektenabweisenden Wirkung (Repellentwirkung) an Aëdes aegypti L. (Stechmücken)

Methode: Der Unterarm einer Versuchsperson diente als Mückenanlockquelle. Er wurde mit einer 5 Gew.-%igen Lösung von 3-(N-nbutyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester in Äthanol durch
gleichmäßiges Einreiben behandelt. Die Hand der Versuchsperson
wurde durch einen Fandschuh geschützt. Der mit dem Wirkstoff
behandelte Unterarm wurde in einen mit 500 hungrigen Mückenweibchen gefüllten Testkäfig eingeführt.

Ergebnis: Innerhalb der vorgesehenen Testdauer von 5 Minuten wurden weder Anflüge noch Stiche an dem behandelten Unterarm beobachtet.

Zur Ermittlung der Langzeitwirkung (Dauerwirkung) des Wirkstoffs 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester wurde der beschriebene Versuch in Abständen von jeweils einer Stunde wiederholt. Dabei wurden zum Vergleich der Wirksamkeit die bekannten, gut insektenabweisend wirkenden Substanzen: Dimethyl-phthalat und m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid in gleicher Weise geprüft. Neben 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester wurde für diesen Langzeitversuch als weitere erfindungsgemäße Substanz zusätzlich noch die Substanz 3-(N-äthyl-N-n-butyryl)-aminopropionsäuremethylester in den Versuch einbezogen.

-- 5 --

2246433

Das Ergebnis ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

	Wirkung nach Stunden						
Wirkstoff	1	3	5				
3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropion- säure-äthylester	+++	+++	+++	.			
3-(N-äthyl-N-n-butyryl)-aminopropion- säure-methylester	+++	+++	+++				
m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid	+++	+++	+++				
Dimethylphthalat	+++	++ ,	<u>~</u>				

- +++ = voller Mückenschutz
- ++ = partieller Mückenschutz: zahlreiche Anflüge, jedoch keine Stiche
 - kein Mückenschutz : zahlreiche Stiche
- Zusammenfassung: 1.) Bei Verwendung von Dimethylphthalat nahm die Wirksamkeit nach 3 Stunden deutlich ab; nach Ablauf dieser Zeit (vgl. 5 Stunden-Wert) wurden zahlreiche Mückenanflüge und -stiche auf dem behandelten Unterarm beobachtet.
 - 2.) Bei der Verwendung von 3-(N-n-butyl-N-acetyl)aminopropionsäureäthylester, 3-(N-äthyl-N-nbutyryl)-aminopropionsäuremethylester und mToluylsäure-N,N-diäthylamid war dagegen auch
 nach 5 Stunden noch kein Nachlassen der Wirksamkeit zu beobachten.

Wirkung nach Stunden

- 6 -

2246433

A₂. Prüfung der insektenabweisenden Wirkung (Repellentwirkung) an Anopheles albimanus (Stechmücke)

Methode : wie bei Prüfung A4.

Ergebnis: Innerhalb der vorgesehenen Testdauer von 5 Minuten wurden weder Anflüge noch Stiche an dem mit den Wirkstoffen 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester und 3-(N-methyl-N-acetyl)-aminopropionsäure-n-butylester gemäß der Erfindung behandelten Unterarm beobachtet.

Eine Prüfung der Langzeitwirkung unter Verwendung von Dimethylphthalat und m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid als Vergleichssubstanzen zeigte das aus der folgenden Tabelle ersichtliche Ergebnis:

	ATTENDE HACH DOMINGER
Wirkstoff	.1
3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäure- äthylester	+++
3-(N-methyl-N-acetyl)-aminopropionsäure- n-butylester	**************************************
m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid	+++
Dimethylphthalat	

- +++ = voller Mückenschutz
- = kein Mückenschutz : zahlreiche Stiche :

Angesichts der großen Schwierigkeiten, Anopheles-Stechmücken mit Repellentien abzuwehren (Aëdes aegypti-Stechmücken lassen sich im allgemeinen durch Repellentien wesentlich leichter beeinflussen), ist die aus der Tabelle ersichtliche Überlegenheit der erfindungsgemäßen Substanzen gegenüber den bekannten Handelspräparaten von besonderer Bedeutung.

- 7 -

2246433

Nachbeobachtung nach Stunden

B. Prüfung auf Schleimhautverträglichkeit

Testobjekt : Kaninchenauge

Methode : 1 Tropfen des zu prüfenden Wirkstoffs wurde in den Bindehautsack (Tränensack) eines Kaninchenauges geträufelt. Das andere Auge des Kaninchens (Kontrollseite) wurde in gleicher Weise mit 1 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Nach einer Einwirkungszeit von 1 Minute wurden die behandelten Augen mit handwarmem Wasser ausgespült. Die Beurteilung bzw. Nachbeobachtung der Kaninchenaugen erfolgte jeweils nach 1, 3, 5, 24, 48 und 96 Stunden.

In diese Versuchsreihe wurden neben der erfindungsgemäßen Substanz 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester als Vergleichssubstanzen Dimethylphthalat und m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid einbezogen.

Das Ergebnis ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Wirkstoff	1	3.	24	48	96
3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropion- säure-äthylester	.+	+	+	- -	-
m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid	++	++	++	, + .	- .
Dimethylphthalat	++	. ++	++	+	· •

- ++ = starke Rötung
- + = leichte Rötung
- = ohne Befund

C. Prüfung der Einwirkung auf Kunststoffgegenstände (Anlöse- bzw. Anquellvermögen)

Methode: ein Kugelschreiber aus Kunststoff und ein 10 x 10 cm großes Stück eines Kunststoffregenmantels (Regenhaut) aus Weich-PVC wurden 6 Stunden lang in den verdünnten (30 Vol.% in Athanol) erfindungsgemäßen Wirkstoff 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester gelegt. Als Vergleichssubstanzen wurden - in gleicher Verdünnung - Dimethylphthalat und m-Toluylsäure-N,N-diäthylamid eingesetzt.

- Ergebnis: 1.) Bei der Verwendung von 3-(N-n-butyl-N-acetyl)aminopropionsäureäthylester zeigten die beiden
 Kunststoffgegenstände keine Veränderung ihrer
 Beschaffenheit.
 - 2.) Durch die Vergleichswirkstoffe m-Toluylskure-N,Ndiäthylamid und Dimethylphthalat wurden beide
 Kunststoffgegenstände angegriffen: ihre Oberflächen
 waren rauh, klebrig und gequollen.

Die am Stickstoffatom disubstituierten 3-Aminopropionsäurederivate der Formel I gemäß der Erfindung sind zum Teil bereits bekannte Substanzen, zum Teil wurden sie in der Literatur noch nicht beschrieben. Sie können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Z.B. durch Addition von Aminen der Formel II

$$R_1 - NH_2$$
 (II)

an die reaktive C=C-Doppelbindung von Acrylsäurederivaten (bzw. 2-Alkylacrylsäurederivaten) der Formel III

$$H_2C = C - X \qquad (III),$$

$$R_2$$

wobei R₄ in der Formel II sowie R₂ und X in der Formel III die

409815/1082

oben (Formel I) angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzung der Amine der Formel II mit den - gegebenenfalls in 2-Stellung durch einen Alkylrest substituierten - Acrylsäurederivaten der Formel III kann in An- oder Abwesenheit von
Verdünnungsmitteln, wie Alkohole, aliphatische oder aromatische
Kohlenwasserstoffe, erfolgen, wobei zur Vermeidung der Bildung
von 2: 1-Addukten der Formel V

ein Molverhältnis von 2: 1 zwischen dem Amin (II) und dem Acrylsäurederivat (III) gewählt werden muß.

Diese Additionsreaktion, die zu Verbindungen der Formel IV führt,

$$R_{1} - NH_{2} + H_{2}C = CH - X$$

$$(II) \qquad (III)$$

$$R_{1} - NH_{2} + H_{2}C = CH - X$$

$$(IV)$$

also zu den am Stickstoffatom mono-substituierten 3-Aminopropion-säurederivaten, wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 0° und 100° C, vorzugsweise im Temperaturbereich zwischen 5 und 30° C, ausgeführt,

Die Reaktion kann bei normalem Druck durchgeführt werden, bzw. bei Verwendung von bei Raumtemperatur sehr flüchtigen Aminen sowie zur Beschleunigung des Reaktionsablaufs auch bei erhöhtem Druck. Die Isolierung und Aufarbeitung der Reaktionsprodukte

· 本学学》第二次

gemäß Formel IV erfolgt in üblicher Weise durch Destillation.

Diese als Zwischenprodukte anfallenden Verbindungen gemäß Formel IV zeigen ebenfalls eine gute insektenabweisende Wirkung, wenn auch weniger ausgeprägt und schwächer als bei den daraus herstellbaren Endprodukten (Formel I). Sie sind jedoch von geringer chemischer Beständigkeit und daher für die Praxis unbrauchbar.

Die Darstellung der Endprodukte, der am Stickstoffatom disubstituierten 3-Aminopropionsäurederivate gemäß Formel I, aus den Zwischenprodukten gemäß Formel IV erfolgt in einem anschließenden Reaktionsschritt durch Umsetzung der Addukte der Formel IV mit reaktiven Carbonsäurechloriden der Formel VI bzw. mit Chlorameisensäureestern der Formel VII in an sich bekannter Weise:

wobei R₃ in Formel VI/VII die oben (Formel I) angegebene Bedeutung hat.

Diese Umsetzung wird vorteilhaft in Gegenwart von tertiären Stickstoffbasen, wie Triäthylamin oder Pyridin, bei Temperaturen zwischen O und 30°C ausgeführt, zweckmäßig unter Verwendung von Verdünnungsmitteln. Als für diesen Zweck geeignete Verdünnungsmittel haben sich aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe erwiesen. Die durch die Umsetzung erhältlichen Reaktionsprodukte (Endprodukte) gemäß Formel I können in üblicher Weise durch Destillation isoliert und gereinigt werden.

Als Beispiele für nach dem beschriebenen Verfahren erhältliche und gemäß der Erfindung als Insektenabwehrmittel verwendbare am Stickstoffatom disubstituierte 3-Aminopropionsäure-

derivate seien genannt:

			•
3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäure- äthylester	^{Кр} о,5	:	126-127°C
3-(N-n-butyl-N-n-butyryl)-aminopropion-säurenitril	Кр _{0,3}	:	135-140 ⁰ C
3-(N-äthyl-N-n-butyryl)-aminopropion- säuremethylester	Kp3	:	122-125°C
3-(N-äthyl-N-acetyl)-aminopropionsäure- äthylester	Кр _{0,6}		105-106°C
3-(N-n-propyl-N-acetyl)-aminopropion- säureäthylester	Kp _{0,3}	:	101-102 ⁰ C
3-(N-methyl-N-acetyl)-aminopropionsäure- n-butylester	^{Kp} 0,15	: .	112-116°C
3-(N-n-propyl-N-n-propionyl)-aminopropion- säuremethylester	Кр _З	:	135-138 ⁰ 0
3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäure- n-butylester	Кр _{О,З}	•	136 –1 38 ⁰ 0
3-(N-äthyl-N-acetyl)-amino-2-methylpro- pionsäureäthylester	Kp3	:	118–120°C
3-(N-äthyl-N-propionyl)-amino-2-methyl- propionsäureäthylester	Кр.3	: .	123–126 ⁰ C
3-(N-äthyl-N-carbomethoxy)-aminopropion- säureäthylester	Кр _З	:	95- 98 ^o c
3-(N-äthyl-N-carbäthoxy)-aminopropion- säureäthylester	Кр ₅	•••	118-120 ⁰ 0
3-/N-methyl-N-(2-äthyl-hexanoyl)7-aminopro- pionsäuremethylester	^{Kp} 0,05	: :	106–108 ⁰ C

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zeigen bei geringer Warmblüteroxizität eine starke insektenabweisende Wirkung (Repellentwirkung) gegen blutsaugende Insekten. Da die Wirkung lange Zeit anhält, können diese Mittel in Form von für diesen Zweck geeigneten Zubereitungen vorteilhaft zur Abwehr von schädlichen blutsaugenden Insekten verwendet werden. Zur Abwehr von Stechmücken sind diese Mittel besonders gut geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, die unverdünnt oder vorzugsweise verdünnt eingesetzt werden können, können in die für Repellents üblichen Darreichungsformen eingearbeitet und in allen in der Kosmetik gebräuchlichen Anwendungsformen eingesetzt werden, beispielsweise in Form von Lösungen, Emulsionen, Salben, Cremes, Pulvern, Pasten, Stiften oder Sprays, oder als Aerosole aus Sprühdosen.

Diese Zubereitungen werden in bekannter Weise hergestellt durch Vermischen oder Verdünnen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln, Zusatzmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgatoren.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in den Zubereitungen als Mischungsbestandteil vorliegen, gegebenenfälls auch im Gemisch mit anderen Wirkstoffen, wie z.B. Sonnenschutzmitteln.

Die Zubereitungen enthalten im allgemeinen 0,1 bis 95 Gew.-% des bzw. der Wirkstoffe, insbesondere zwischen 0,5 und 90 Gew.-%. Vorzugsweise soll der Wirkstoffanteil in den Zubereitungen jedoch 5 bis 20 Gew.-% betragen.

Zum Schutz gegen schädliche blutsaugende Insekten können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe unverdünnt oder verdünnt in Form ihrer Zubereitungen durch Einreiben oder Aufsprühen auf die menschliche oder die tierische Haut aufgebracht werden. Eine besonders gute Wirksamkeit wird bei ihrer Anwendung in Form von alkoholisch-wässrigen Lotionen erzielt. Auch als Zusatz zu Imprägniermitteln für Textilbahnen, Kleidungsstücke und Verpackungsmateria-

· .:: : .

toolbar=bottom

lien sowie als Zusatz zu Polier-, Putz- und Fensterreinigungs- mitteln sind die erfindungsgemäßen Wirkstoffe geeignet.

Die folgenden Beispiele für Zubereitungen unter Verwendung der Wirkstoffe gemäß der Erfindung dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

- 5 g 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäuren-butylester
- "5 g Trioctanoin (Veresterungsprodukt zwischen Glycerin und 3 Molen Octanoarbonsäure)
 - 5 g 2-Octyl-dodecanol
- 50 g Isopropanol
- ...10 g Wasser

werden vermischt. Die hierbei erhaltene Lösung ist außer zum Einreiben besonders als versprühbares Insektenabwehrmittel geeignet.

Beispiel 2

- 48 g eines kolloiddispersen Gemisches aus 90 Teilen Cetylstearylalkohol und 10 Teilen Natriumcetylstearylsulfat ("Lanette N", Deutsche Hydrierwerke, Düsseldorf)
- 24 g Cetylalkohol
- 24 g Mineralöl (Viskosität ca. 3° Engler/50° C)
- 20 g 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureäthylester

werden gemischt und die erhaltene Mischung wird auf 70°C erwärmt. Ein getrennt davon zubereitetes ebenfalls auf 70°C erwärmtes Gemisch aus 240 g Wasser und 40 g Glycerin wird in der Wärme (bei

etwa 70°C) dem erstgenannten Gemisch unter Rühren zugesetzt. Unter beständigem Rühren entsteht beim Erkalten eine Creme, die sich als Insektenabwehrmittel zum Einreiben in die Haut eignet.

Patentanspruch

Insektenabweisende Mittel für kosmetische oder technische Zwecke, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem am Stickstoffatom disubstituierten 3-Aminopropionsäurederivat der Formel

in der

- R₁ für einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,
- R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe darstellt,
- R₃ eine unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoff- atomen bedeutet, und
- X für -C-N oder für -COOR₄ steht, wobei R₄ einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.